

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/76986 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 277/04 (74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03213 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. April 2000 (11.04.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 26 233.0 10. Juni 1999 (10.06.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): PROBIODRUG GESELLSCHAFT FÜR ARZNEIMITTELFORSCHUNG MBH [DE/DE]; Weinbergweg 22, 06120 Halle/Saale (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DEMUTH, Hans-Ulrich [DE/DE]; Hegelstrasse 14, 06114 Halle/Saale (DE). KRUBER, Susanne [DE/DE]; Reilstrasse 9, 06114 Halle (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

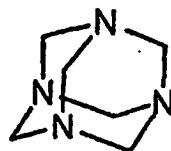
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

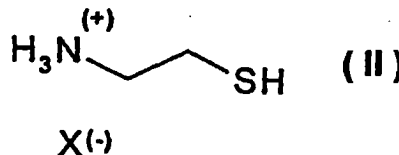
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF THIAZOLIDIN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZOLIDIN



(I)



(II)

X⁽⁻⁾

(57) Abstract: The invention relates to a simple method for the production of a thiazolidin base and the salts thereof which is technically easy to accomplish. The invention specifically relates to a method for the production of a thiazolidin base and the salts thereof which is characterized in that hexamethylenetetramine of formula (I) is reacted with cysteamine or the salts thereof of formula (II), whereby X⁽⁻⁾ represents an acid radical, preferably a halogenide or sulphate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die einfache und technisch leicht durchführbare Herstellung von Thiazolidin-Base und seinen Salzen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Hexamethylenetetramin der Formel (I) mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II), worin X⁽⁻⁾ einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird, wobei bevorzugt wird, wenn X⁽⁻⁾ ein Halogenid oder Sulfat ist.

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZOLIDIN

Die Erfindung betrifft die einfache und technisch leicht durchführbare Herstellung von Thiazolidin-Base und seinen Salzen.

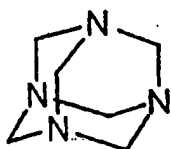
Thiazolidin kann als Zwischenprodukt zur Synthese von Aminoacyl- und Peptidyl-Thiazolididen dienen, die als Enzyminhibitoren sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Wert besitzen [DEMUTH, H.-U., J. Enzyme Inhibition 3, 249 (1990)].

Da sich Aminoacyl Thiazolidide u.a. zur Regulation des Blutglukosespiegels bei Säugern eignen, ist die Darstellung dieser Verbindungen einschließlich ihrer Ausgangsstoffe in kostensparenden, technisch anwendbaren Verfahren von medizinischem, pharmazeutischem und wirtschaftlichem Interesse [vgl. DE 19 616 486].

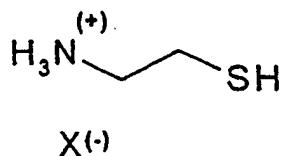
Es ist bekannt, daß man Thiazolidin und Thiazolidinderivate gewinnen kann, indem man Aldehyde mit Aminoethylsulphat oder -halogeniden mit Natriumsulfid in wäßriger Lösung unter exzessiver Energiezufuhr mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ausbeuten betragen ca. 60 % der Theorie [vgl. US 4 584 407].

Demgegenüber war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base bzw. deren Salzen bereitzustellen, bei dem keine exzessive Energiezufuhr nötig ist.

Erfindungsgemäß wird nunmehr ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Hexamethylenetetramin der Formel (I)



mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II)



worin $\text{X}^{(-)}$ einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird, wobei bevorzugt wird, wenn $\text{X}^{(-)}$ ein Halogenid oder Sulfat ist.

Es ist als ausgesprochen überraschend zu werten, daß man nach diesem Verfahren die freie Base Thiazolidin und deren Salze in sehr hoher Reinheit und Ausbeute erhält, ohne daß bei der Reaktion größere Wärmemengen zugeführt werden müssen. Dies stellt einen wirtschaftlichen und technologischen Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens insbesondere bei der technischen Herstellung von Thiazolidin dar [vgl. EP 0054409].

Erfindungsgemäß kann die Umsetzung z.B. in einem polaren Lösungsmittel wie einem Alkohol erfolgen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol und/oder Ethanol.

Als ein weiterer wirtschaftlicher und technologischer Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens bei der technischen Herstel-

lung von Thiazolidin ist die Tatsache zu werten, daß Hexamethylentetramin hinsichtlich des pharmazeutischen Einsatzes der Folgeprodukte des Thiazolidins unbedenklich ist, da es pharmazeutisch unbedenklich ist: lange Zeit wurde es als Harndesinfiziens und zur Lebensmittelkonservierung verwendet [vgl. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, S.572f., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsges. (1986)].

Vorzugsweise wird bei der Umsetzung Ammoniak vorgelegt und/oder zugesetzt. Dadurch kann die Synthese bis zur Stufe der freien Base in einem Schritt erfolgen [vgl. Ratner, S., Clarke, H.T., J. Am. Chem. Soc. 59, S.200-206 (1937)], so daß zusätzliche umständliche und teure Reaktionsschritte vermieden werden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren, welches sowohl für den Labormaßstab als auch den großtechnischen Einsatz entwickelt wurde, wird z.B. so durchgeführt, daß man zu einer vorzugsweise methanolischen Lösung eines Cysteaminsalzes auf einmal oder in mehreren Portionen Hexamethylentetramin als Feststoff oder in einem Lösungsmittel gelöst gibt. Das Gemisch kann mehrere Stunden bei Raumtemperatur, oder aber auch bei Temperaturen um 30-35 °C gerührt werden. Die angegebene Dosierung kann auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

Das erfindungsgemäße Verfahren muß nicht unbedingt wie andere Verfahren unter Inertgas durchgeführt werden [vgl. EP 0695744].

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Thiazolidin kann als Ausgangsstoff zur Herstellung von pharmazeutisch anwendbaren Wirkstoffen verwendet werden. Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels verdeutlicht.

Beispiel

Zu einer Lösung von 1,358 kg (12 mol) Cysteaminhydrochlorid, vorgelegt in 1,8 l Methanol bei 30 - 35 °C, werden bei einer Reaktionstemperatur von 30 - 35 °C 291,59 g (2,08 mol) Urotropin in zwei Portionen gegeben. Nach der Zugabe der ersten Portion des Hexamethylentetramins kann eine deutliche Exothermie (-45 °C) und Violettfärbung beobachtet werden, die Reaktionsmischung wird gekühlt. Ammoniumchlorid beginnt grob auszufallen. Nach Abklingen der exothermen Reaktion (1,5 h) wird die zweite Portion Hexamethylentetramin addiert. In den Ansatz wird Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet, 700 ml tert-Butyl-methylether werden addiert.

Das quantitative Ausfallen von Ammoniumchlorid kann als Improzeßkontrolle gewertet werden. NH_4Cl wird abgesaugt und der Filterkuchen mit der Reaktionslösung nachgewaschen. 300 ml Aminoethylethanolamin werden als Sumpfbildner in die Lösung gegeben. Thiazolidin wird destillativ gereinigt, Sdp.: 60-70 °C, 8-10 mbar. Die hochreine Substanz kann mit einer Ausbeute von 88-93 % erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ (ppm) = 2,80-2,83 (t, $^3J=6,45$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3,04-3,19 (t, $^3J=6,45$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4,05 (s, 2H, NCH_2S)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,5 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 30,69 (s, NCH_2CH_2) 47,31 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 47.95 (s, NCH_2S)

MS (MALDI-TOF) 89 (M+H)

EA: $\text{C}_3\text{H}_7\text{NS}$ ber.: C = 40,44 % gef.: C = 40,27 %

5

H = 7,91 %

N = 15,72 %

S = 35,91 %

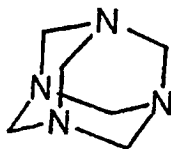
H = 8,02 %

N = 15,90 %

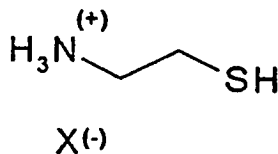
S = 35,73 %

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen dadurch gekennzeichnet, daß Hexamethylenetetramin der Formel (I)



mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II)



worin $\text{X}^{(-)}$ einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $\text{X}^{(-)}$ ein Halogenid oder Sulfat ist.

3. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Alkohol ist.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Methanol oder Ethanol ist.

6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß vor und/oder während der Umsetzung Ammoniak zugesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Ammoniumsalz abgetrennt und/oder das Produkt destilliert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No

PCT/EP 00/03213

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 3 594 377 A (D. I. RELYEA) 20 July 1971 (1971-07-20) column 1, line 67 -column 2, line 38</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Application No

PCT/EP 00/03213

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 695744	A	07-02-1996	DE 4427569 A	08-02-1996
			AT 159013 T	15-10-1997
			CN 1128759 A	14-08-1996
			DE 59500764 D	13-11-1997
			ES 2107273 T	16-11-1997
			HU 72758 A,B	28-05-1996
			JP 8059640 A	05-03-1996
			US 5574165 A	12-11-1996
EP 54409	A	23-06-1982	AT 15668 T	15-10-1985
			DE 3172383 D	24-10-1985
			JP 57140775 A	31-08-1982
			US 4584407 A	22-04-1986
CH 590857	A	31-08-1977	US 3944561 A	16-03-1976
US 3594377	A	20-07-1971	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ink. Jonaies Aldenzelchen

PCT/EP 00/03213

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D277/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	EP 0 695 744 A (BAYER AG) 7. Februar 1996 (1996-02-07) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1
A	EP 0 054 409 A (FINE ORGANICS LTD.) 23. Juni 1982 (1982-06-23) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 & US 4 584 407 A 22. April 1986 (1986-04-22) in der Anmeldung erwähnt	1
A	CH 590 857 A (L. GIVAUDAN & CIE S .A.) 15. Juni 1977 (1977-06-15) Ansprüche; Beispiele 1-3	1

-/-

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts	
11. Juli 2000		19/07/2000	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Hass, C	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Info: Jonsalee Aldenzeichen

PCT/EP 00/03213

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 3 594 377 A (D. I. RELYEA)</p> <p>20. Juli 1971 (1971-07-20)</p> <p>Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 38</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03213

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 695744 A	07-02-1996	DE 4427569 A AT 159013 T CN 1128759 A DE 59500764 D ES 2107273 T HU 72758 A,B JP 8059640 A US 5574165 A	08-02-1996 15-10-1997 14-08-1996 13-11-1997 16-11-1997 28-05-1996 05-03-1996 12-11-1996
EP 54409 A	23-06-1982	AT 15668 T DE 3172383 D JP 57140775 A US 4584407 A	15-10-1985 24-10-1985 31-08-1982 22-04-1986
CH 590857 A	31-08-1977	US 3944561 A	16-03-1976
US 3594377 A	20-07-1971	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)